

· 论 著 ·

泸州地区健康妊娠女性促甲状腺激素一致性参考区间的建立及验证*

贺江¹, 刘育欣¹, 代娟¹, 杨清明¹, 郭永灿², 何丽³, 陈坚⁴, 董念⁵, 彭胡¹, 邱厚兵⁶

1. 四川省泸州市中医医院检验科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属中医医院检验科, 四川泸州 646000; 3. 四川省泸州市合江县人民医院检验科, 四川泸州 646200; 4. 四川省泸州市叙永县人民医院检验科, 四川泸州 646400; 5. 四川省泸州市古蔺县人民医院检验科, 四川泸州 646500; 6. 四川省泸州市中医医院医务部, 四川泸州 646000

摘要:目的 建立适用于泸州地区临床实验室健康妊娠女性各孕期促甲状腺激素(TSH)一致性参考区间,并验证其适用性。**方法** 选择代表泸州地理区域的5个临床实验室,采用多中心研究的方法,选取2019年1月至2020年12月进行孕期检查的健康妊娠女性2728例(各实验室各孕期人数不低于120例),按孕周不同将其分为孕早期组(≤ 12 周,819例)、孕中期组($> 12 \sim 27$ 周,1057例)和孕晚期组(> 27 周,852例)3个试验组;同时选取646例同期进行健康体检的非妊娠健康育龄女性作为对照组。检测所有人群的TSH水平(A-1、A-2、B、C、D 5个检测系统)并进行统计分析,建立各孕期的参考区间。**结果** 不同检测系统检测孕早、中、晚期组及对照组TSH水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较,检测系统B和D检测孕早、中、晚期组及对照组的TSH水平差异有统计学意义($P < 0.005$),检测系统D与A-1、A-2、B、C检测孕中、晚期组的TSH水平比较,差异有统计学意义($P < 0.005$),其余各组比较,差异无统计学意义($P > 0.005$)。根据检测系统不同的检测原理分为化学发光组与电化学发光组,两组TSH水平在孕早、中、晚期者及对照者间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将泸州地区健康妊娠女性TSH参考区间按检测原理和孕期分为2个亚组。化学发光组TSH参考区间:孕早期0.13~3.84 mIU/L、孕中期0.28~4.23 mIU/L、孕晚期0.44~4.55 mIU/L;电化学发光组TSH参考区间:孕早期0.20~4.81 mIU/L、孕中期0.30~4.49 mIU/L、孕晚期0.48~5.25 mIU/L。新建立的TSH参考区间经5个实验室验证,均符合要求。**结论** 泸州地区健康妊娠女性孕早、中、晚期TSH参考区间与非妊娠女性有明显差异,相同检测原理的不同检测系统可以建立统一的参考区间,便于临床检测结果的互认,不同检测原理的检测系统间TSH结果差异有统计学意义,不能使用相同的参考区间。

关键词: 妊娠女性; 促甲状腺激素; 多中心; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.013 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2022)18-2238-07 **文献标志码:**A

Establishment and validation of thyroid stimulating hormone consistency reference interval among healthy pregnant women in Luzhou area*

HE Jiang¹, LIU Yuxin¹, DAI Juan¹, YANG Qingming¹, GUO Yongcan², HE Li³, CHEN Jian⁴, DONG Nian⁵, PENG Hu¹, QIU Houbin⁶

1. Department of Clinical Laboratory, Luzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Hejiang County People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646200, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Xuyong County People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646400, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Gulin County People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646500; 6. Department of Medical Affairs, Luzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China

Abstract: Objective To establish the consistency reference interval of thyroid stimulating hormone (TSH) for healthy pregnant women suitable for the clinical laboratories in Luzhou area, and to verify its appli-

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ172);四川省泸州市卫生局科研课题(201430);西南医科大学-泸州市中医医院联合专项科研课题(201608)。

作者简介:贺江,男,副主任技师,主要从事医学检验相关研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220725.1102.002.html>(2022-07-26)

ability. **Methods** Five clinical laboratories representing the geographical area of Luzhou were selected, and 2 728 healthy pregnant women (the number of women with different pregnant stages in each laboratory should not be less than 120 cases) undergoing the pregnancy tests from January 2019 to December 2020 were selected by the method of multi-center study. They were divided into the three experimental groups according to different gestational weeks: early pregnancy group (≤ 12 weeks, 819 cases), middle pregnancy group ($> 12-27$ weeks, 1 057 cases) and late pregnancy group (> 27 weeks, 852 cases). At the same time, 646 non-pregnant healthy women of childbearing age undergoing the physical examination during the corresponding period were selected as the control group. The TSH levels (5 detection systems of A-1, A-2, B, C, D) of all subjects were detected and statistically analyzed. Then the reference interval of each pregnant stage was established. **Results** The TSH levels detected by different detection systems had statistical differences among the early pregnancy group, middle pregnancy group, late pregnancy group and control group ($P < 0.05$). In the pairwise comparison, the TSH level detected by the detection system B and D had a statistically significant difference among the early, middle and late pregnancy groups and control group ($P < 0.005$), the TSH level in the middle pregnancy group had statistical difference among the detection system D, A-1, A-2, B and C ($P < 0.005$), the difference among the other groups had no statistical significance ($P > 0.005$). The subjects were divided into the chemiluminescence group and electrochemiluminescence group according to the different detection principle in the detection system. There was significant difference in TSH level between the early, middle and late pregnant women and the control women in the two groups ($P < 0.05$). The reference interval of TSH in healthy pregnant women in Luzhou area is divided into two subgroups according to the detection principle and pregnancy period. The reference interval of TSH in chemiluminescence group: 0.13–3.84 mIU/L in the early pregnancy, 0.28–4.23 mIU/L in the middle pregnancy and 0.44–4.55 mIU/L in the late pregnancy; the reference interval of TSH in electrochemiluminescence group: 0.20–4.81 mIU/L in the early pregnancy, 0.30–4.49 mIU/L in the middle pregnancy, and 0.48–5.25 mIU/L in the late pregnancy. The newly established TSH reference intervals verified by the five laboratories all met the requirements. **Conclusion** The TSH reference intervals in early pregnancy, middle pregnancy and late pregnancy of healthy pregnant females in Luzhou area have obvious differences compared with those in the females without pregnancy. Different detection systems with the same detection principle can establish the unified reference interval, which could facilitate the mutual recognition of clinical test results. The TSH detection results have statistical difference between the different detection system with different detection principles, which can not use the same reference interval.

Key words: pregnant women; thyroid stimulating hormone; multicenter; reference interval

检测妊娠期女性特异性的甲状腺功能指标对了解妊娠期胎儿的生长发育起着十分重要的作用,其中血清促甲状腺激素(TSH)是判断甲状腺功能最敏感的指标^[1],然而,目前绝大部分实验室均是直接引用试剂生产厂家提供的参考区间,这类参考区间都是以健康成年人作为研究对象确立的,并不适用于妊娠女性这一特殊人群。王蕴慧等^[2]研究发现,直接引用厂家提供的参考区间,3.76%的亚临床甲状腺功能减退妊娠女性可能会被漏诊,而2.31%的甲状腺功能正常的妊娠女性将会被误诊为亚临床甲状腺功能亢进。因此,各地区建立妊娠女性的TSH参考区间,对有效地识别妊娠期甲状腺功能紊乱有非常重要的意义。有研究仅报道单一公司试剂的检测结果^[3],对同一地区不同检测系统建立一致性的参考区间的研究鲜见报道。本研究采取多中心研究方式,依据美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件C28-A3《医学实验室参考区间的定义、建立和确认》以及我国卫生行业标准

WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间制定》^[4],探讨建立适合泸州地区健康妊娠女性TSH一致性的参考区间,为本地区临床评估和诊断妊娠期甲状腺疾病提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2020年12月到古蔺县人民医院、叙永县人民医院、合江县人民医院、西南医科大学附属中医医院、泸州市中医医院进行产前检查的健康妊娠女性2 728例为研究对象,按孕周不同将其分为孕早期组(≤ 12 周)、孕中期组($> 12-27$ 周)和孕晚期组(> 27 周)3个试验组。其中孕早期组819例,年龄15~45岁、平均(27.13±4.67)岁;孕中期组1 057例,年龄15~44岁、平均(26.50±5.12)岁;孕晚期组852例,年龄16~43岁、平均(27.44±4.81)岁。选取646例同期进行健康体检的非妊娠健康育龄女性作为对照组,排除内、外科和妇科疾病病史,年龄15~45岁、平均(28.41±5.85)岁。各组年

龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有受试对象均签署知情同意书。纳入标准:(1)依据美国临床生化研究院(NACB)的标准^[5],纳入妊娠女性样本量至少 120 例。(2)职业包括政府机关公务员、企事业单位职工、自由职业者和农民。(3)在泸州至少居住满 1 年,人群分布覆盖泸州四县三区。(4)检测单位为泸州市三级乙等及以上医院临床实验室,实验室要求建立有比较完善的质量管理体系,常规开展室内质控(变异系数 $\leq 1/4TEa$,即 $\leq 6.25\%$),参加省级以上室内质量评价,成绩良好。所用仪器设备基本能代表泸州市多数医院所使用的仪器品牌。排除标准:(1)甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性、有甲状腺疾病个人史和家族史者;(2)可见或者可以触及的甲状腺肿;(3)服用药物者(雌激素类除外)。

1.2 检测系统 5 个实验室使用的仪器包括贝克曼 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪、雅培 Architect i2000 全自动化学发光免疫分析仪、西门子 Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪、罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪。随机标记为检测系统 A~D,其中有 2 个实验室均是使用检测系统 A,标记为 A-1 和 A-2。A-1、A-2 为贝克曼检测系统,B 为雅培检测系统,C 为西门子检测系统,D 为罗氏检测系统。所有检测系统均采用原装配套试剂、校准品。质控品均使用由美国伯乐公司生产的第三方质控品。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 所有受试者空腹 8~12 h,于次日早晨 8:00-10:00 采集受试者静脉血 3 mL(样本采集时见回血后立即解开止血带、禁用含碘消毒剂,统一使用无抗凝剂的真空采血管),静置 30 min,待样本完全凝集后,以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,各分中心使用选定的检测系统,上机检测时严格按照各实验室制订的标准操作程序(SOP),4 h 内完成 TSH 测定。样本上机前用双水平质控品进行质控检测,仪器失控后未查明原因的检测数据不纳入。

1.3.2 参考区间的建立 检测系统 A-1、A-2、B、C 检测原理均为化学发光法,将数据合并,并与电化学发光法(检测系统 D)比较,若两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),将数据合并建立单一的参考区间,若差异有统计学意义($P < 0.05$),分组建立参考区间。

1.3.3 参考区间的验证 根据 CLSI C28-A2 文

件^[6],各实验室随机选取 20 例孕早、中、晚期妊娠女性进行 TSH 检测,验证新建立的参考区间,若各项检测结果不超过 2 个数值(10%)落在新建参考区间以外,则表明验证有效,接受所建立的参考区间^[7]。

1.3.4 误诊率(不符合率)的判断 误诊率的计算:低于参考区间下限的样本数和高于参考区间上限的样本数之和与对应的样本总数的百分比。将新建立的参考区间与各分中心直接引用厂家提供的中国人参考区间分别评价孕早、中、晚期组 TSH 检测结果,以误诊率的平均值代表误诊率^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对检测数据进行统计分析。离群值的判断采用 Dixon 方法^[9],采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 方法对数据进行正态分布检验。正态分布的数据,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;非正态分布的数据,采用 $M(P_{2.5}, P_{97.5})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组之间的比较采用 Wilcoxon 秩和检验^[10],以 $P < 0.05$ ($P < 0.005$ 或 $P < 0.008$,多组两两比较, $\alpha = 0.05/\text{比较次数}$)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组受试者在不同检测系统中的分布 不同检测系统各组受试者例数均大于 120 例,满足建立参考区间人数的要求。见表 1。

表 1 4 组受试者在不同检测系统中的分布(n)

组别	n	A-1	A-2	B	C	D
对照组	646	127	131	122	124	142
孕早期组	819	193	191	127	149	159
孕中期组	1 057	183	177	157	137	403
孕晚期组	852	170	215	195	135	137

2.2 不同检测系统各组 TSH 水平比较 各检测系统检测不同孕期女性及对照者 TSH 水平见表 2。不同检测系统检测孕早、中、晚期组及对照组 TSH 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较,检测系统 B 和 D 检测孕早、中、晚期组及对照组的 TSH 水平差异有统计学意义($P < 0.005$),检测系统 D 与 A-1、A-2、B、C 检测孕中期组的 TSH 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.005$),其余各组比较,差异无统计学意义($P > 0.005$)。见表 3。

表 2 各组不同检测系统 TSH 水平比较 [$M(P_{2.5}, P_{97.5})$, mIU/L]

组别	n	A-1	A-2	B	C	D
对照组	646	2.08(0.59~5.01)	1.99(0.63~5.10)	1.71(0.38~4.36)	2.09(0.36~5.07)	2.19(0.34~4.58)
孕早期组	819	1.26(0.11~3.81)	1.24(0.11~3.84)	1.12(0.12~3.51)	1.25(0.12~4.35)	1.42(0.20~4.18)
孕中期组	1 057	1.56(0.28~4.36)	1.54(0.25~4.23)	1.39(0.31~3.98)	1.39(0.28~4.60)	1.80(0.30~4.49)
孕晚期组	852	1.90(0.46~4.49)	1.82(0.42~4.48)	1.68(0.39~4.38)	1.89(0.36~5.52)	2.16(0.48~5.25)

表 3 各检测系统检测各组 TSH 水平的两两比较统计量结果

检测系统	对照组		孕早期组		孕中期组		孕晚期组	
	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P
A-1 vs. A-2	-0.732	0.464	-0.032	0.974	-0.140	0.889	-0.332	0.740
A-1 vs. B	-2.223	0.026	-1.479	0.139	-1.250	0.211	-1.940	0.052
A-1 vs. C	-0.209	0.835	-0.176	0.860	-1.029	0.304	-0.427	0.669
A-1 vs. D	-0.863	0.388	-2.004	0.045	-3.430	0.001	-2.364	0.018
A-2 vs. B	-1.544	0.125	-1.334	0.182	-0.971	0.331	-1.716	0.086
A-2 vs. C	-0.814	0.416	-0.171	0.864	-0.798	0.425	-0.269	0.788
A-2 vs. D	-1.409	0.159	-2.055	0.040	-3.299	0.001	-2.446	0.014
B vs. C	-2.237	0.025	-1.470	0.142	-0.191	0.848	-1.110	0.267
B vs. D	-2.930	0.003	-3.166	0.002	-4.738	<0.001	-3.869	<0.001
C vs. D	-0.581	0.561	-1.733	0.083	-4.273	<0.001	-2.190	0.029

2.3 不同检测原理的检测系统各孕期女性及对照者 TSH 水平比较 因检测系统 A-1、A-2、B、C 同组 TSH 水平两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.005$), 将其同组 TSH 数据进行合并(因检测原理为化学发光法, 简称化学发光组), 合并后孕早、中、晚期者 TSH 水平与合并后对照者进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较, TSH 在孕早、中期者与对照者间差异有统计学意义 ($P < 0.008$), 孕晚期者与对照者间差异无统计学意义 ($P > 0.008$); 化学发光组与电化学发光组(因检测系统 D 检测原理为电化学发光法, 简称电化学发光组)比较, 两组 TSH 水平在孕早、中、晚期者及对照者间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 采用百分位值 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 作为 95% 的参考区间, 泸州地区健康妊娠女性 TSH 参考区间按检测原理和孕期分为 2 个亚组, 分别为化学发光组: 孕早期 0.13~3.84 mIU/L、孕中期 0.28~4.23 mIU/L、孕晚期 0.44~4.55 mIU/L; 电化学发光组: 孕早期 0.20~4.81 mIU/L、孕中期 0.30~

4.49 mIU/L、孕晚期 0.48~5.25 mIU/L。见表 4。

表 4 化学发光组与电化学发光组不同孕期女性及对照者 TSH 水平比较 [$M(P_{2.5}, P_{97.5})$, mIU/L]

项目	化学发光组	电化学发光组	Z	P
对照者	1.97(0.53~4.82)	2.19(0.34~4.58)	-2.064	0.039
孕早期者	1.23(0.13~3.84) ^a	1.42(0.20~4.81) ^a	-2.762	0.006
孕中期者	1.49(0.28~4.23) ^{ab}	1.80(0.30~4.49) ^{ab}	-5.712	<0.001
孕晚期者	1.93(0.44~4.55) ^{bc}	2.16(0.48~5.25) ^{bc}	-3.356	0.001

注: 与对照者比较, ^a $P < 0.008$; 与孕早期者比较, ^b $P < 0.008$; 与孕中期者比较, ^c $P < 0.008$ 。

2.4 参考区间验证结果 各实验室随机选取的 20 例孕早、中、晚期女性的 TSH 检测结果落在待验证参考区间以外的测定值均未超过 2 例, 新建立的参考区间通过验证。

2.5 误诊率 各检测系统引用新建立的孕早、中、晚期血清 TSH 参考区间导致的平均误诊率(4.69%) 低于直接引用厂家提供的中国人群的 TSH 参考区间导致的平均误诊率(7.44%), 比较结果见表 5。

表 5 应用不同参考区间判断妊娠女性 TSH 水平的误诊率

检测系统	孕期	n	新建立 TSH 参考区间			引用厂家提供的 TSH 参考区间		
			低于下限(n)	超过上限(n)	误诊率(%)	低于下限(n)	超过上限(n)	误诊率(%)
A-1	孕早期	193	5	4	4.66	31	2	17.10
	孕中期	183	4	6	5.46	13	1	7.65
	孕晚期	170	3	3	3.53	4	0	2.35
A-2	孕早期	191	5	4	4.71	34	1	18.32
	孕中期	177	6	4	5.65	14	1	8.47
	孕晚期	215	5	4	4.19	6	2	3.72
B	孕早期	127	3	1	3.15	14	0	11.02
	孕中期	157	3	1	2.55	4	0	2.55
	孕晚期	195	6	2	4.10	2	1	1.54
C	孕早期	149	3	6	6.04	13	0	8.72

续表 5 应用不同参考区间判断妊娠女性 TSH 水平的误诊率

检测系统	孕期	n	新建立 TSH 参考区间			引用厂家提供的 TSH 参考区间		
			低于下限(n)	超过上限(n)	误诊率(%)	低于下限(n)	超过上限(n)	误诊率(%)
D	孕中期	137	3	4	5.11	6	1	5.11
	孕晚期	135	4	8	8.89	3	2	3.70
	孕早期	159	3	3	3.77	6	6	7.55
	孕中期	403	9	10	4.71	8	16	5.96
	孕晚期	137	3	3	4.38	0	12	8.76
	合计	2 728	65	63	4.69	158	45	7.44

3 讨 论

妊娠女性的甲状腺在各种激素的作用下,会产生一系列的生理性变化^[11],且随着孕周的增加会发生不同的变化。妊娠女性的甲状腺激素水平对于保证母体及胎儿的健康具有重要的作用,已经明确母体临床甲状腺功能减退与后代的神经精神发育障碍有关^[12]。妊娠合并甲状腺功能亢进易引起流产、早产、先兆子痫、死胎及产褥感染等;妊娠期甲状腺功能减退易导致早产、流产、胎儿畸形以及低出生体质量儿等,其最大的危害是对胎儿智力发育造成损害^[13],及早发现妊娠期甲状腺疾病并进行有效干预,可使妊娠结局得到改善^[14-16]。因此,建立各实验室妊娠期特异性甲状腺激素水平参考区间,尤其是合理设置 TSH 参考区间上限对诊断临床或亚临床甲状腺功能减退及低甲状腺素血症可起到关键作用。

2011 年美国甲状腺学会(ATA)发布《妊娠期和产后甲状腺疾病诊治指南》,推荐孕早期血清 TSH 的参考区间上限为 2.5 mIU/L,孕中期和孕晚期的血清 TSH 参考区间上限为 3.0 mIU/L。但有研究证明,孕早期血清 TSH 上限值明显高于 2.5 mIU/L,将孕早期 TSH > 2.5 mIU/L 作为妊娠期血清 TSH 参考区间上限是不恰当的^[17]。2017 年,ATA 更新了《妊娠期和产后甲状腺疾病诊治指南》(以下简称新指南),建议将孕早期 TSH 的参考区间上限定为 4.0 mIU/L^[18]。而国内不少实验室直接引用 2019 年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第二版)》专家组推荐的相应试剂盒设立的妊娠女性 TSH 参考区间,即孕早期 TSH 参考区间上限($P_{97.5}$)分别为雅培试剂 3.38 mIU/L、罗氏试剂 4.52 mIU/L、贝克曼试剂 3.55 mIU/L^[19]。与新指南相比,几个检测系统建立的参考区间上限均存在明显的差异,给临床医务人员采用何种参考区间判断妊娠期甲状腺功能带来了困扰。因此,建立适合本地区的妊娠女性 TSH 参考区间,对帮助临床正确识别和诊断甲状腺疾病,及时纠正甲状腺功能异常,保证胎儿的正常生长发育具有重要作用。

本研究纳入了贝克曼、雅培、西门子及罗氏检测系统,经调查发现泸州地区使用上述 4 种检测系统检

测 TSH 的实验室超过 2/3。因此,研究这 4 种不同检测系统健康妊娠女性各孕期的 TSH 分布情况,建立相应的参考区间,基本可以代表泸州地区健康妊娠女性各孕期的 TSH 参考区间。

本研究依据 CLSI 文件 C28-A3 及我国卫生行业标准 WS/T 402-2012,通过多种质控措施保证参考区间的可靠性。(1)严格按标准筛选参考人群和确定样本数量。各实验室按照实验前制订的标准进行健康妊娠女性筛选,确保参考人群的一致性。各分中心各组人群须满足参考个体数量(≥ 120 例)。(2)严格做好分析前质控。重点关注方法学及生物学影响因素,方法学因素包括:采血(统一压脉带使用时间、禁用含碘消毒剂、统一使用无抗凝剂的真空采血管等)、离心(空腹采集静脉血 3 mL,静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清)、规定检测系统的性能指标(各实验室 TSH 室内变异系数 $\leq 6.25\%$,参加国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价合格,未参加的实验室与参评合格实验室进行比对,TSH 偏倚 $\leq 1/3TEa$,即 $\leq 8.33\%$,且各实验室只能使用选定的检测系统检测样本)等。生物学影响因素主要指参考个体采血前的准备,所有受试者须空腹采血(空腹时间为 8~12 h,早上 8:00-10:00 采血)。(3)严格做好分析中质控。检测结果准确可靠是建立参考区间的重要前提,各实验室严格按照制订的 SOP 操作,样本检测前用双水平质控品进行检测,质控在控后再进行样本检测,4 h 内完成 TSH 测定。本研究各实验室室内质控良好(均使用美国伯乐公司生产的质控品,可以排除因不同厂家质控品基质效应不同引起的误差,便于比对),参加室间质量评价成绩优秀。因此,实验室内 TSH 检测结果具有可比性。化学发光组不同实验室间 TSH 检测结果差异无统计学意义($P > 0.05$),表明化学发光组不同实验室同组间结果一致性较好,其 TSH 检测值可以互换,这为多中心实验室建立一致性的参考区间打下了基础^[4]。

本研究结果显示:化学发光组建立的本地区妊娠女性 TSH 参考区间为孕早期 0.13~3.84 mIU/L、孕中期 0.28~4.23 mIU/L、孕晚期 0.44~4.55 mIU/L;电化学发光组建立的本地区妊娠女性 TSH

参考区间为孕早期 0.20~4.81 mIU/L、孕中期 0.30~4.49 mIU/L、孕晚期 0.48~5.25 mIU/L。与对照组比较,化学发光组孕早期 TSH 水平(中位数)下降 37.56%,孕中期 TSH 水平下降 24.36%;电化学发光组孕早期 TSH 水平下降 35.16%,孕中期 TSH 水平下降 17.81%,与陈乔彬等^[20]报道的孕早、中期 TSH 水平下降 20%~30%的结果近似。化学发光组和电化学发光组孕晚期者 TSH 水平与对照者比较,差异无统计学意义($P>0.008$),但仍未完全恢复到非妊娠健康女性的水平。在孕早期,血清 TSH 水平与绒毛膜促性腺激素(hCG)水平呈镜像改变,血清 hCG 水平每增加 10 000 IU/L,血清 TSH 水平相应减少 0.1 mIU/L^[12],本研究结果也显示妊娠女性 TSH 水平下降可能与血清 hCG 水平增加有关。若采用健康成年人的参考区间去判断妊娠女性的甲状腺功能易造成漏诊或误诊。

本研究发现,应用新建立的参考区间判断孕早、中、晚期血清 TSH 水平的平均误诊率低于引用厂家提供的中国人群的参考区间导致的平均误诊率。由此可见,直接引用厂家提供的参考区间会明显增加误诊率,该参考区间不适用于本区域实验室,应重新建立适合本地区的参考区间。以本研究建立的参考区间作为诊断标准,孕早、中、晚期 TSH 的平均误诊率为 4.69%,说明该参考区间适用于本区域实验室^[8]。

本研究建立的 TSH 参考区间与徐梅等^[10]报道的自贡地区 TSH 参考区间(孕早期 0.06~4.37 mIU/L,孕中期 0.27~4.20 mIU/L,孕晚期 0.65~5.73 mIU/L)比较,有一定的差异;而与韩锐等^[8]报道的抚顺地区各孕期 TSH 的参考区间[孕早、中、晚期分别为 1.22(0.08~5.21)、1.41(0.46~3.64)、1.80(0.32~4.33)mIU/L]相比,也存在差异。可能与不同地区碘营养状态、民族组成、生活习惯及实验室方法等差异有关,因此建立的参考区间存在差异。

检测原理均为化学发光法的检测系统(A-1、A-2、B、C)相同孕期 TSH 水平多组间比较,差异无统计学意义($P>0.005$),结果具有可比性。而罗氏检测系统检测原理属于电化学发光法,与化学发光法结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两种方法结果不具有可比性^[21]。由此可见,化学发光法与电化学发光法 TSH 结果存在差异,可能与检测原理、试剂成分的不同有关。因此,应分别建立各自的参考区间,以免影响临床正确评估妊娠女性甲状腺功能。

综上所述,TSH 对评价妊娠女性甲状腺功能有重要的意义,但因方法学不同、检测试剂单克隆抗体来源和结合部位不同以及校准品溯源等原因,检测原理不同的检测系统之间的检测结果有明显差异,厂家建立的参考区间常不能通用。影响健康妊娠女性 TSH 参考区间的因素除了检测方法学差异外,还与

地域、地区、种族、民族等有关,进而影响对甲状腺功能的准确判断。因此,以一定区域组成的各分中心共同建立的适合该地区健康妊娠女性不同孕期的 TSH 参考区间,对临床判断与监测妊娠女性的甲状腺功能是非常必要的。此外,建立适合本地区不同孕期女性 TSH 的参考区间还需要更大的样本量,更多的实验室共同参与,本研究建立的各孕期 TSH 参考区间有待此后的前瞻性随访研究予以进一步验证。

参考文献

- [1] 王秋伟,黄瑞萍,朱自强,等.不同孕期甲状腺激素水平的纵向序贯研究[J].中华检验医学杂志,2011,34(1):36-38.
- [2] 王蕴慧,张培,赵会丹,等.妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围[J].中山大学学报(医学科学版),2013,34(6):996-1000.
- [3] 许诗璐,范建霞,杨帅,等.不同促甲状腺激素和游离甲状腺素检测试剂对妊娠期甲状腺功能检测结果的影响[J].中华围产医学杂志,2015,18(2):81-86.
- [4] 郭永灿,张帮林,杨清明,等.泸州地区健康成人糖化血红蛋白一致性参考区间的建立及验证[J].检验医学与临床,2017,14(21):3148-3151.
- [5] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, approved guideline: C28-A2[S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2000.
- [7] 贺江,郭永灿,刘育欣,等.正常妊娠女性血细胞分析参考区间的建立[J].川北医学院学报,2018,33(4):535-539.
- [8] 韩锐,鲁颖,吴琳,等.抚顺地区妇女妊娠期特异性甲状腺功能参考区间的建立与评价[J].大连医科大学学报,2016,38(2):168-171.
- [9] 尚红,陈文祥,潘柏申,等.建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J].中国卫生标准管理,2013,4(1):17-21.
- [10] 徐梅,韦懿.自贡地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间[J].检验医学与临床,2018,15(4):469-471.
- [11] GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to Pathology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(3):404-433.
- [12] 单忠艳,滕卫平.甲状腺疾病与妊娠[J].国际内分泌代谢杂志,2006,26(5):295-302.
- [13] 杜伟,郝凤杰,孙艳萍,等.妊娠早中期甲状腺功能相关指标参考区间的初步研究[J].河北医学,2015,21(7):1172-1174.
- [14] 单忠艳.妊娠期甲状腺功能减退症的药物治疗[J].药品评价,2012,9(13):19-21.
- [15] WANG Q W, YU B, HUANG R P, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: the advantage of self-sequential longitudinal reference intervals[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(4):679-684.

进行肾脏替代治疗的 DKD 患者 ApoB/ApoA1 比值升高,且 ApoB/ApoA1 比值对 DKD 患者进行肾脏替代治疗具有一定的预测价值,可能成为判断 DKD 病情恶化的生物标志物,ApoB/ApoA1 比值升高预示 DKD 患者预后不良。

参考文献

- [1] 郑文,潘少康,刘东伟,等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 中华肾脏病杂志,2020,36(6):476-480.
- [2] 邢悦,王铠,胡盼盼,等. 慢性肾脏病患者血脂异常特点及相关因素[J]. 国际移植与血液净化杂志,2019,17(6):28-36.
- [3] 程小丽,杨世峰,师锁江,等. 阿托伐他汀辅助治疗对高血压肾病患者肾功能和血管内皮功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2020,32(3):100-104.
- [4] 洪燕青,邸阜生. TSH、血脂水平及肾功能、甲状腺功能与 2 型糖尿病患者肾损伤的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2021,46(3):362-366.
- [5] TOMLINSON B, CHAN P, LAM C W K. Postprandial hyperlipidemia as a risk factor in patients with type 2 diabetes[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2020, 15(1/3): 147-157.
- [6] 冯月英,戴蓉芳,施惠华,等. ApoB 对冠心病合并 2 型糖尿病老年患者肾损伤的诊断价值[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(12):56-59.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [8] 刘裔凯,罗说明,邓敏,等. 糖尿病肾病诊断与治疗新进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(8):688-691.
- [9] 李琳,李全民. 糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志,2020,12(6):424-428.
- [10] MING Y, MA Q H, HAN X L, et al. Molecular hydrogen improves type 2 diabetes through inhibiting oxidative stress[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1):359-366.

- [11] WALSS-BASS C, LOKESH G L R, DYUKOVA E, et al. X-Aptamer technology identifies C4A and ApoB in blood as potential markers for schizophrenia[J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2019, 5(1):52-59.
- [12] CANNON C P. Chronic kidney disease: a high-risk group that deserves intensive lipid lowering[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42):4124-4126.
- [13] KURIYAMA S. Dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(S1):1-5.
- [14] ZHANG Y B, SHENG L T, WEI W, et al. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: a Mendelian randomization study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 300:19-25.
- [15] TSAI C W, HUANG H C, CHIANG H Y, et al. Longitudinal lipid trends and adverse outcomes in patients with CKD: a 13-year observational cohort study [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(3):648-660.
- [16] HO C I, CHEN J Y, CHEN S Y, et al. Relationship between TG/HDL-C ratio and metabolic syndrome risk factors with chronic kidney disease in healthy adult population[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(5):874-880.
- [17] KAWACHI K, KATAOKA H, MANABE S, et al. Low HDL cholesterol as a predictor of chronic kidney disease progression: a cross-classification approach and matched cohort analysis [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(9):1440-1455.
- [18] ĆWIKLIŃSKA A, WIECZOREK E, GLIWŃSKA A, et al. Non-HDL-C/TG ratio indicates significant underestimation of calculated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) better than TG level: a study on the reliability of mathematical formulas used for LDL-C estimation[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(5):857-867.

(收稿日期:2021-12-12 修回日期:2022-04-29)

(上接第 2243 页)

- [16] PEARCE E N, OKEN E, GILLMAN M W, et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use[J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(1):33-39.
- [17] 丁榕,范建霞. 美国甲状腺学会《2017 年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》解读[J]. 中华围产医学杂志,2017,20(3):165-169.
- [18] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3):315-389.

- [19] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):636-665.
- [20] 陈乔彬,李维,皇甫英,等. 妊娠妇女促甲状腺素和游离甲状腺素参考区间初步建立[J]. 临床检验杂志,2013,31(12):948-950.
- [21] 王建琼,牛华,陈玲,等. 两套不同检测系统甲状腺激素测定结果的可比性分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(21):2953-2954.

(收稿日期:2021-12-12 修回日期:2022-04-22)